

**Koryfolitropina alfa (Elonva®)
w leczeniu niepłodności
Analiza problemu decyzyjnego**



Warszawa

2013

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
WYKAZ SKRÓTÓW	7
1 CEL ANALIZY	9
2 Populacja	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	10
2.2 Epidemiologia.....	10
2.3 Patogeneza i etiologia.....	12
2.4 Klasyfikacja.....	12
2.5 Objawy.....	13
2.6 Diagnostyka.....	13
2.7 Leczenie.....	14
2.7.1 Indukcja owulacji w technikach rozrodu wspomaganego medycznie.....	15
2.8 Rokowanie.....	20
3 Interwencja – koryfolitropina alfa	22
3.1.1 Wskazania.....	22
3.1.2 Dawkowanie.....	23
3.1.3 Przeciwwskazania.....	23
3.1.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania.....	24
3.1.5 Działania niepożądane.....	25
3.1.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa (Elonva®) w stymulacji jajczkowania w ART.....	25
4	25
5 Efekty zdrowotne	35
6 Rekomendacje finansowe	36

7	Obecny stan finansowania.....	40
8	Problem decyzyjny wg PICO	42
9	ANEKS	43
9.1	Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w ramach Programu MZ – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016.....	43
		
		
		
		
9.4	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn 02.04.2012 r.)	51
	SPIS TABEL.....	52
	PIŚMIENNICTWO.....	53

WYKAZ SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESHRE	Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (ang. <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>)
FSH	hormon folikulotropowy, folikulotropina (ang. <i>Follicle Stimulating Hormone</i>)
GIFT	transfer gamety do jajowodu (ang. <i>Gamete Intra-Fallopian Transfer</i>)
GnRH	hormon uwalniający gonadotropinę (ang. <i>Gonadotrophin Releasing Hormone</i>)
hCG	gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human Chorionic Gonadotropin</i>)
hMG	menotropina, ludzka gonadotropina menopauzalna (ang. <i>human menopausal gonadotropin</i>)
ICSI	docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ang. <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>)
IU	jednostki międzynarodowe
IUI	inseminacja domaciczna (ang. <i>Intrauterine Insemination</i>)
IVF	zapłodnienie pozaustrojowe (ang. <i>In-Vitro Fertilization</i>)
LH	hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing hormone</i>)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. <i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja HTA (ang. <i>National Institute for Clinical Excellence</i>)

OHSS	zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. <i>Ovarian Hyperstimulation Syndrome</i>)
PCOS	zespół wielotorbielowatych jajników, zespół policystycznych jajników (ang. <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>)
PESA	przezskórna aspiracja plemników z najądrza (ang. <i>Pericuteaneous Epididymis Sperm Aspiration</i>)
rFSH	rekombinowana ludzka folikulotropina, folitropina rekombinowana (ang. <i>Recombinant Follicle Stimulating Hormone</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania koryfolitropiny alfa (Elonva®) w kontrolowanej stymulacji jajników celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków jajnikowych u kobiet w technikach wspomaganego rozrodu (ART – ang. *Assisted Reproductive Technology*).

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Niepłodność wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jest to choroba układu rozrodczego określona jako niezdolność do zajścia w ciążę pomimo co najmniej 12 miesięcy regularnego współżycia seksualnego, bez stosowania środków antykoncepcyjnych. Niepłodność można podzielić na pierwotną, gdy występuje u pary, która nigdy nie miała dziecka, oraz wtórną, gdy niezdolność do poczęcia dziecka występuje po poprzedniej ciąży.¹ Ze względu na duży zasięg problemu niepłodność została uznana przez WHO za chorobę społeczną.⁵

2.2 Epidemiologia

Wg danych WHO ok. 60-80 mln par na całym świecie dotyka problem niepłodności. W krajach wysokorozwiniętych częstość występowania niepłodności szacuje się na 10-12% populacji. Według danych Europejskiego Towarzystwa Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE – ang. *European Society of Human Reproduction and Embryology*) na świecie problemy z zajściem w ciążę ma 9% kobiet w wieku 20-44 lat.²

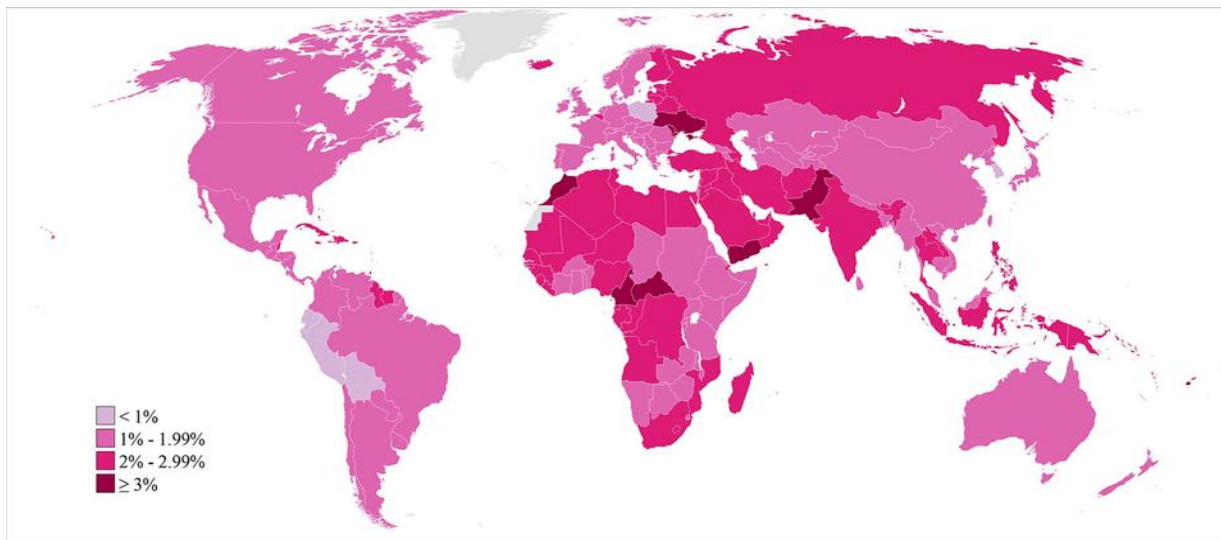
W badaniu przeprowadzonym przez Mascarenhasa i wsp. oceniającym częstość występowania niepłodności w latach 1990-2010 w 101 krajach na podstawie 277 badań demograficznych wykazano, że w 2010 roku, wśród kobiet w wieku 20-44 lat współżyjących bez stosowania środków antykoncepcyjnych, 1,9% nie było w stanie urodzić po raz pierwszy żywego dziecka (niepłodność pierwotna; 95%CI: 1,7; 2,2), a 10,5% kobiet nie było w stanie urodzić kolejnego dziecka (niepłodność wtórna; 95%CI: 9,5; 11,7). Częstość występowania niepłodności była podobna w roku 1990 i 2010.³

Zgodnie z wynikami powyższego badania częstość występowania niepłodności pierwotnej i wtórnej zmienia się wraz z wiekiem. W 2010 roku niepłodność pierwotna występowała częściej wśród kobiet w wieku 20-24 lat (2,7%, 95%CI: 2,4; 3,0), w porównaniu z częstością występowania wśród kobiet w wieku 25-29 lat (2,0%, 95%CI: 1,8; 2,2) oraz w wieku 30-44 lat (od 1,6% do 1,7%). Natomiast częstość występowania niepłodności wtórnej gwałtownie wzrastała wraz z wiekiem, od 2,6% (95%CI: 2,3; 3,0) u kobiet w wieku 20-24 lat do 27,1% (95%CI: 24,7; 29,9) u kobiet w wieku 40-44 lat.³

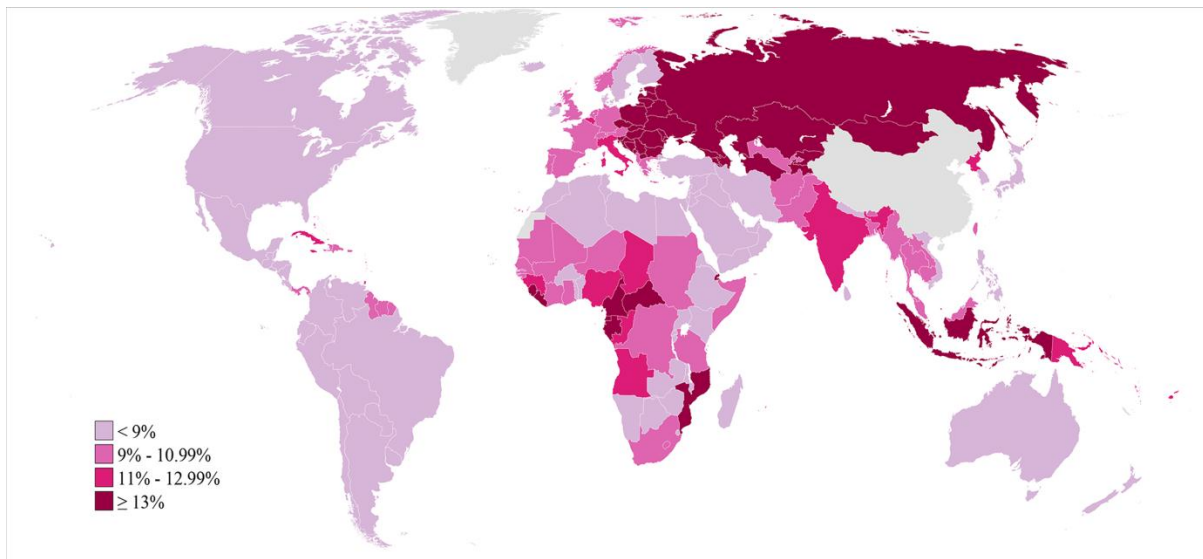
Częstość występowania niepłodności pierwotnej i wtórnej różni się w zależności od regionu świata. W 2010 roku najniższe szacunkowe częstości występowania niepłodności pierwotnej obserwowano w krajach o średnim dochodzie w Ameryce Łacińskiej (Peru, Boliwia, Ekwador, Salwador; 0,8-1,0%), a także w Polsce, Kenii i Korei (0,9-1,0%). Najwyższe częstości występowały w 13 krajach Europy wschodniej, Afryki północnej/bliskiego wschodu, Oceanii i Afryki subsaharyjskiej (Ryc. 1). Natomiast w 2010 roku częstości występowania niepłodności wtórnej <6% obserwowano w 8 krajach: Rwan-

dzie, Jordanii, Peru, USA, Boliwii, Egipcie, Tunezji i Wietnamie. Częstości >16% obserwowano natomiast w 19 krajach w centralnej/wschodniej Europie i centralnej Azji oraz w 4 krajach w Afryce subsaharyjskiej (Ryc. 2).³

Ryc. 1. Częstość występowania niepłodności pierwotnej wśród kobiet współżyjących bez stosowania środków antykoncepcyjnych, 2010 r. (źródło: Mascarenhas 2012).³



Ryc. 2. Częstość występowania niepłodności wtórnej wśród kobiet współżyjących bez stosowania środków antykoncepcyjnych, 2010 r. (źródło: Mascarenhas 2012).³



Według oszacowań Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego niepłodność w Polsce dotyczy około 1,5 mln par w wieku reprodukcyjnym, z czego około 60% wymaga specjalistycznego postępowania lekarskiego.⁴

W programie lekowym dla miasta Częstochowy podano, że liczba niepłodnych par w Polsce wynosi ok. 1,2 - 1,3 mln, a około 25 tysięcy par rocznie wymaga leczenia meto-

dami IVF (zapłodnienie pozaustrojowe, ang. *in vitro fertilisation*)/ICSI (docytoplazmatyczna iniekcja plemnika, ang. *Intracytoplasmic Sperm Injection*).⁵ Odsetek ten obliczono na podstawie danych statystycznych [iloczyn wielkości populacji niepłodnej (1,3 mln par) x odsetek par wymagających leczenia IVF/ICSI (2%)] oraz danych porównawczych pochodzących z innych krajów i regionów (Czechy, Skandynawia), gdzie zapotrzebowanie na leczenie IVF/ICSI ocenia się na 600-800 cykli/mln mieszkańców. W przypadku Częstochowy (238 tysięcy mieszkańców), wielkość niepłodnej populacji została oszacowana na około 8 000 par, zaś wielkość populacji wymagającej leczenia metodami IVF/ICSI - na około 160 par.⁵

2.3 Patogeneza i etiologia

Według wytycznych National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2013 roku do przyczyn niepłodności należą:⁶

- zaburzenia owulacji (25%),
- uszkodzenia jajowodów (20%),
- czynniki powodujące niepłodność męską (30%),
- wady rozwojowe macicy (10%),
- niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (25%).

Zmiany społeczne, czynniki socjoekonomiczne przyczyniają się do przesunięcia wieku kobiet i mężczyzn planujących pierwsze dziecko i wiążą się z ryzykiem narastania problemu niepłodności. Wiek kobiety jest najsilniejszym czynnikiem wpływającym na płodność, w nieco mniejszym stopniu dotyczy to mężczyzn.^{7,8} W populacji kobiet poniżej 30. roku życia ryzyko niepłodności nie przekracza 10%. Wyraźny wzrost ryzyka niepłodności zauważalny jest po 35 roku życia, wtedy niepłodność dotyka 15% kobiet. Natomiast po 40. roku życia odsetek niepłodnych kobiet jest największy i wynosi 30%.^{9,10}

Innymi czynnikami, które zmniejszają szanse na zajście w ciążę są:⁶

- palenie tytoniu,
- nadmierne spożycie alkoholu,
- napoje zawierające kofeinę (kawa, herbata, cola),
- otyłość (wskaźnik masy ciała BMI ≥ 30 kg/m² zmniejsza szanse na zajście w ciążę),
- niska masa ciała (BMI < 19 kg/m² zmniejsza szanse na zajście w ciążę),
- ciasna bielizna u mężczyzn (ze względu na podwyższoną temperaturę moszny),
- rodzaj wykonywanej pracy.

2.4 Klasyfikacja

Pod względem klinicznym niepłodność można podzielić na:¹¹

- niepłodność bezwzględna, występująca w od 7 do 15% przypadków, stanowiącą bezpośrednie wskazanie do zastosowania technik rozrodu wspomaganego medycznie,
- ograniczenie sprawności rozrodczej o różnym stopniu nasilenia, które występuje w pozostałych przypadkach. Możliwe jest tu zastosowanie metod leczenia zachowawczego lub operacyjnego, a w przypadkach ich niepowodzenia, technik rozrodu wspomaganego medycznie.

2.5 Objawy

Objawem niepłodności jest brak zdolności do poczęcia dziecka. Para zmagająca się z trudnościami z zajściem w ciążę zwykle doświadcza kryzysu w związku z tym, częściej obserwuje się zaburzenia nastroju. Aspekt psychologiczny niepłodności sam w sobie jest czynnikiem mogącym negatywnie wpływać na płodność i skuteczność stosowanych metod leczniczych oraz działa demotywująco na część par, przyczyniając się do odkładania kolejnych etapów leczenia.⁹

Pary objęte niepłodnością znacznie częściej dotknięte są depresją, zaburzeniami relacji społecznych i znacznie wyższym ryzykiem rozwodu w porównaniu do par posiadających dzieci. Niepłodność może prowadzić do wystąpienia wielu innych problemów zdrowotnych, takich jak nerwica, bezsenność i choroby psychosomatyczne, które mogą skutkować obniżoną samooceną oraz zmniejszoną produktywnością.¹¹

2.6 Diagnostyka

Wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki niepłodnych par jest roczny okres oczekiwania na ciążę pomimo współżycia bez stosowania antykoncepcji. Wcześniejszą diagnostykę należy rozważyć w przypadku, gdy wiek kobiety przekracza 35 lat, występują zaburzenia rytmu krwawień o charakterze oligo-, nie występuje menstruacja, istnieje podejrzenie endometriozy lub innej patologii narządu rodowego oraz gdy dodatkowo nakłada się czynnik męski niepłodności.⁴

Celem przeprowadzanej diagnostyki powinno być ustalenie przyczyn niemożności zajścia w ciążę, rokowania, co do możliwości ciąży samoistnej, a także ustalenie planu postępowania terapeutycznego.⁴

Badania zaburzeń płodności obejmują:⁶

- badanie nasienia (objętość nasienia, pH, stężenie plemników, całkowita liczba plemników, całkowita ruchliwość, żywotność plemników, morfologia plemników),
- PCTest tzw. „test po stosunku”,
- badania rezerwy jajnikowej,
- regularność cyklu miesięczkowego,
- badanie poziomu prolaktyny,

- badania czynnościowe tarczycy,
- biopsja endometrium,
- badanie w kierunku wykluczenia nieprawidłowości w budowie jajowodów i macicy,
- ocena podatności na zakażenia,
- badania w kierunku raka szyjki macicy,
- badania przesiewowe *Chlamydia trachomatis*.

2.7 Leczenie

Po ustaleniu przyczyn niepłodności można zastosować leczenie, które zgodnie z wytycznymi NICE z 2013 roku dzieli się na 3 grupy:⁶

- standardowe metody przywrócenia płodności (np.: zastosowanie leków stymulujących jajczkowanie),
- chirurgiczne metody przywrócenia płodności (np.: laparoskopowe usunięcie ognisk i torbieli endometrialnych),
- techniki wspomaganego rozrodu (ang. *assisted reproduction techniques*, ART).

Techniki wspomaganego rozrodu to grupa różnorodnych metod terapeutycznych mających na celu uzyskanie ciąży z pominięciem jednego lub kilku etapów naturalnego rozrodu: złożenie nasienia w pochwie, kapacytacji i transportu plemników przez kanał szyjki, jamę macicy, światło jajowodów do jamy otrzewnowej, dojrzewanie komórki jajowej, jajczkowania, przechodzenia plemników przez osłonkę przejrzystą, zaplemnienie, transferu komórki jajowej lub blastocysty do jajowodu lub jamy macicy.¹²

Technik wspomaganego rozrodu można podzielić na:⁴

1. proste techniki rozrodu wspomaganego medycznie
 - inseminacja domaciczna (IUI, ang. *Intrauterine Insemination*)
2. zaawansowane techniki rozrodu wspomaganego medycznie
 - zapłodnienie *in vitro* (IVF, ang. *In Vitro Fertilisation*),
 - mikroiniekcja plemnika do komórki jajowej (ICSI, ang. *Intra-Cytoplasmic Sperm Injection*)
 - mikroiniekcja z użyciem plemników uzyskanych podczas biopsji najądrza (ICSI-PESA) lub jądra (ICSI-TESA).

Techniki zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ICSI) wymagają farmakologicznej stymulacji jajczkowania, co ma na celu umożliwienie pobrania kilku dojrzałych komórek jajowych. W niektórych przypadkach stymulację owulacji przeprowadza się przed inseminacją domaciczną za pomocą cytrynianu klomifenu lub preparatów FSH.¹³

Podczas stymulacji hormonalnej stosowane są 2 rodzaje leków. W pierwszym okresie pacjentka przyjmuje analogi hormonu podwzgórzowego (agoniści lub antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę, ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), któ-

rych działanie polega na zahamowaniu wydzielania hormonów FSH i LH przez przysadkę mózgową. Następnie włączane jest leczenie gonadotropinami, które mają zastymulować wzrost pęcherzyków jajnikowych oraz aktywizację endometrium do zagnieżdżenia się zarodka. Stymulacja hormonalna zostaje zakończona w momencie, gdy pęcherzyki jajnikowe osiągają odpowiednią wielkość ok. 17-20 mm, co skutkuje podaniem gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human Chorionic Gonadotropin*) powodujący uwolnienie się komórek jajowych do płynu w pęcherzykach Graafa.¹⁴ W zależności od wieku pacjentki, poziomu FSH w surowicy krwi oraz obrazu jajników w USG zalecany jest jeden z trzech schematów:

- protokół krótki z agonistami GnRH, w którym agonistę GnRH podaje się od 1 dnia cyklu, a gonadotropiny od 2 dnia cyklu;
- protokół długi z agonistami GnRH, w którym agonistę GnRH podaje się od połowy fazy lutealnej poprzedniego cyklu, a gonadotropiny włącza się po miesiączce, po uzyskaniu desyngbilizacji przysadki mózgowej;
- protokół z antagonistami GnRH włączanymi w 6. dniu cyklu stymulowanego gonadotropinami.

Należy zaznaczyć, że indukcja owulacji wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu hiperstymulacyjnego (OHSS), gdy stężenie estradiolu przekracza 3000 pg/ml i w jajniku są bardzo liczne pęcherzyki. Metodami zmniejszającymi ryzyko wystąpienia OHSS są:⁴

- odczekanie - bez podawania gonadotropin, do czasu obniżenia stężenia estradiolu;
- podanie po punkcji antagonistów receptora D2;
- odstąpienie od przeniesienia zarodków do macicy wraz z zamrożeniem blastocyst;
- zakończenie cyklu bez podawania hCG.

2.7.1 Indukcja owulacji w technikach rozrodu wspomaganego medycznie

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego dotyczącego produktów leczniczych stosowanych w stymulacji owulacji w procedurach wspomaganego rozrodu, z wyszczególnieniem indukcji mnogiego jajczkowania przeszukano bazy medyczne Medline, Embase i Cochrane oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej.

2.7.1.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (2011, 2012)^{4,15}

A. Stymulacja monoowulacji

Farmakologiczna indukcja monoowulacji jest wskazana u kobiet z przewlekłym brakiem jajczkowania, które chcą zajść w ciążę. Przed przystąpieniem do stymulacji jajczkowania należy dążyć do ustalenia przyczyny zaburzeń funkcji jajnika oraz unormowania ma-

sy ciała pacjentki. Konieczna jest również ocena drożności jajowodów oraz nasienia partnera.

Stymulacja owulacji zależy od przyczyny braku jajeczkowania. U pacjentek z hiperprolaktynemią stosuje się leki z grupy agonistów receptora dopaminy (D2). U pacjentek z zespołem policystycznych jajników zalecany jest cytrynian klomifenu, gonadotropiny rekombinowane oraz wysokooczyszczzone preparaty moczopochodne gonadotropin menopauzalnych. Dodatkowo u pacjentek ze współistniejącymi zaburzeniami tolerancji glukozy może być wskazane podanie metforminy. Inne preparaty, takie jak: tamoksifen, inhibitory aromatazy (letrozol) nie są rekomendowane ze względu na brak rejestracji. U pacjentek z typem I zaburzeń miesiączkowania wg WHO (hypogonadyzm hypogonadotropowy) w stymulacji jajeczkowania zaleca się stosowanie preparatów hMG lub kombinacji rFSH i rLH.

B. Stymulacja hiperowulacji

Stymulacja jajników podczas leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia jest postępowaniem z wyboru. Zapewnia to optymalną szansę na ciążę. Zapłodnienie pozaustrojowe w cyklu naturalnym (bez stymulacji hormonalnej) nie powinno być proponowane ze względu na niską szansę powodzenia procedury.

W stymulacji mnogiego jajeczkowania stosowane są następujące protokoły stymulacyjne:

- protokół krótki z agonistami GnRH,
- protokół długi z agonistami GnRH,
- protokół z antagonistami GnRH.

Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność określonego protokołu stymulacyjnego. Wybór protokołu stymulacyjnego jest sprawą indywidualną i powinien być podjęty po analizie m.in.: wieku pacjentki, rezerwy jajnikowej, świadomości pacjentki o korzyściach i wadach proponowanego protokołu, przewidywanej szansy na ciążę, ewentualnych wyników poprzednich stymulacji i czynników ekonomicznych.

Ogólne zasady podczas wyboru protokołu stymulacyjnego:

1. Kobiety o gorszym rokowaniu na zajście w ciążę, u których:
 - a) jest mała rezerwa jajnikowa i maleje reaktywność jajnika na gonadotropiny (kobiety powyżej 37 roku życia, palące),
 - b) uzyskuje się mniej prawidłowych komórek jajowych, niższe odsetki zapłodnień oraz mało lub wcale zarodków o prawidłowym potencjale rozwojowym.

U tych kobiet dobre wyniki leczenia można uzyskać po zastosowaniu protokołu krótkiego z agonistami GnRH lub protokołu z antagonistami GnRH. Dodatkowe korzyści może przynieść zastosowanie preparatów gonadotropin z aktywnością LH.

2. Dawkę początkową gonadotropin można ustalić na podstawie następujących kryteriów:
 - a) Pacjentki niepalące, w wieku 30-35 lat, o prawidłowej masie ciała, z wartościami FSH poniżej 10 j.m./l, z prawidłową liczbą pęcherzyków antralnych (5-10 w jajniku) - zalecana dawka 150 j.m. gonadotropin dziennie.
 - b) Pacjentki niepalące, w wieku poniżej 30 lat, BMI poniżej 19, powyżej 10 pęcherzyków antralnych w jajniku mogą mieć zmniejszoną początkową dawkę gonadotropin o 20 – 50%.
 - c) Kobiety starsze, z nadwagą, palące papierosy lub z mniejszą od przeciętnej liczbą pęcherzyków antralnych mogą mieć zwiększoną wyjściową dawkę gonadotropin o 50%.
 - d) Dawka gonadotropin może być modyfikowana po 6 -7 dniach stymulacji.
3. U pacjentek z endometriozą można rozważyć wcześniejsze (do 3 miesięcy) zablokowanie czynności osi podwzgórze – przysadka – jajnik agonistą GnRH w tzw. protokole ultradługim, a następnie rozpocząć stymulację gonadotropinami.

W protokołach stymulacyjnych stosowane są następujące leki:

1. Agoniści gonadoliberyny (GnRH)
 - a) preparaty krótko działające (najczęściej jednodniowe)
 - b) preparaty długo działające (najczęściej miesięczne)
2. Antagoniści gonadoliberyny
 - a) preparaty jednodniowe
 - b) preparaty działające 4 dni
3. Leki stymulujące wzrost pęcherzyków w jajnikach (gonadotropiny)
 - a) uzyskane metodą rekombinacji genetycznej
 - preparaty rFSH
 - preparaty rLH
 - preparaty mieszane rFSH i rLH
 - b) gonadotropiny otrzymywane z moczu kobiet po menopauzie
 - FSH
 - mieszane preparaty FSH i o aktywności LH
4. Leki wywołujące „farmakologiczny pik LH”
 - a) uzyskane metodą rekombinacji genetycznej (rhCG)
 - b) uzyskane z moczu kobiet ciężarnych (hCG)
 - c) agoniści GnRH w cyklach z antagonistą GnRH

Podczas stymulacji jajczkowania podczas leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia powinny być zastosowane leki zgodne z wybranym protokołem stymulacyjnym i doświadczeniem lekarza prowadzącego leczenie. Nie wykazano jednoznacznej przewagi konkretnego preparatu gonadotropin nad innymi we wszystkich protokołach stymulacyjnych. W związku z tym podczas wyboru preparatu należy uwzględnić indywidualną sytuację kliniczną, wygodę stosowania i koszty leczenia.

2.7.1.2 Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE, 2008)¹⁶

A. Indukcja owulacji

Indukcja owulacji ma na celu przywrócenie płodności u kobiet bez owulacji. Stymulację owulacji można zaproponować po przeanalizowaniu innych możliwych czynników wpływających na płodność, t.j. czynnik męski, czynniki powiązane z miednicą, masa ciała, zaburzenia odżywiania, stres lub nadmierne ćwiczenia. Przed przystąpieniem do stymulacji owulacji, należy wykonać co najmniej jedno badanie nasienia partnera oraz sprawdzić drożność jajowodów. Jeżeli nie ma żadnych wątpliwości co do stanu macicy jajowodów, właściwe może być przeprowadzenie trzech cykli indukcji owulacji.

W przypadku występowania zaburzeń owulacji, rekomendowane jest zgodnie z etiologią:

1. Kobietom z niskim lub wysokim BMI na początku powinno być zaoferowane poradnictwo w zakresie nawyków żywieniowych i radzenia sobie ze stresem. Jest to również ważne dla osób cierpiących na zespół policystycznych jajników, u których może nastąpić wznowienie owulacji wraz z utratą wagi.
2. Cytrynian klomifenu pozostaje pierwszą linią leczenia i może być podawany do 12 miesięcy. Pacjentki należy poinformować o niewielkim ryzyku ciąży mnogiej. U kobiet z cyklami bezowulacyjnymi z zespołem policystycznych jajników i BMI>25, które nie odpowiedziały na leczenie klomifenem w monoterapii, można dodatkowo zaoferować metforminę.
3. Terapia gonadotropinami jest odpowiednia dla kobiet, u których nie uzyskano owulacji lub ciąży za pomocą terapii antyestrogenowej (cytrynian klomifenu), lub z niewydolnością lub zaburzeniem podwzgórza. Dla tej ostatniej grupy odpowiednia jest również terapia pulsacyjna LHRH, która związana jest z mniejszym ryzykiem ciąży mnogiej. Niemniej jednak, każdy ośrodek przeprowadzający indukcję jajczkowania przy użyciu gonadotropin powinien posiadać urządzenia do regularnego monitorowania ultradźwiękami, i doświadczenie w monitorowaniu takich cykli.
4. Kobietom z hiperprolaktynemią należy zaoferować leczenie agonistą dopaminy, takim jak bromokryptyna lub karbegolina po sprawdzeniu czynności tarczycy i uregulowaniu wszelkich anomalii.

B. Inseminacja domaciczna

Powodzenie procedury inseminacji domacicznej można osiągnąć po łagodnej stymulacji jajników, w wyniku której osiągnięty zostanie wzrost maksymalnie dwóch lub trzech pęcherzyków jajnikowych. Jeżeli w wyniku stymulacji jajników dojdzie do wzrostu ponad trzech pęcherzyków należy zaniechać przeprowadzenia procedury, ze względu na większe ryzyko ciąży mnogiej

2.7.1.3 Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2013)⁶

Poniżej przedstawiono rekomendacje NICE dotyczące indukcji owulacji:

1. Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy I wg WHO (niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa – podwzgórzowy brak miesiączki lub hipogonadyzm hipogonadotropowy) do indukcji owulacji należy zaproponować pulsacyjne podawanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub gonadotropin z aktywnością hormonu luteinizującego.
2. Kobietom z zaburzeniami owulacji grupy II wg WHO (zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka – głównie zespół policystycznych jajników) należy zaproponować leczenie cytrynianem kłomifenu, metforminą lub ich kombinacją. Kobietom przyjmującym cytrynian kłomifenu należy zaoferować monitorowanie ultradźwiękami podczas co najmniej pierwszego cyklu leczenia, aby upewnić się, że otrzymują dawkę, która minimalizuje ryzyko ciąży mnogiej. Leczenie cytrynianem kłomifenu nie powinno trwać dłużej niż 6 miesięcy. Kobiety przyjmujące metforminę powinny być poinformowane o efektach ubocznych związanych z jej stosowaniem (t.j.: nudności, wymioty oraz inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe).
3. W przypadku kobiet z zaburzeniami owulacji typu II, u których cytrynian kłomifenu okazał się nieskuteczny, należy rozważyć jedną z następujących opcji leczenia II linii, w zależności od sytuacji klinicznej i preferencji pacjentki: kauteryzacja jajników (ang. ovarian drilling) lub leczenie skojarzone cytrynianem kłomifenu i metforminą, jeśli nie było oferowane jako leczenie pierwszej linii lub leczenie gonadotropinami.
4. Kobietom z zespołem policystycznych jajników leczonych gonadotropinami nie należy oferować jednoczesnego leczenia agonistami GnRH, ponieważ takie leczenie nie wpływa na zwiększenie odsetka ciąż, a jest związane z większym ryzykiem zespołu hiperstymulacji jajników.
5. Kobiety z zaburzeniami jajczkowania z powodu hiperprolaktynemii powinny otrzymać leczenie agonistami dopaminy, takimi jak bromokryptyna. Należy wziąć pod uwagę bezpieczeństwo stosowania w ciąży i minimalizację kosztów leczenia.
6. Monitorowanie indukcji owulacji podczas terapii gonadotropinami: kobiety, którym proponowana jest indukcja owulacji przy użyciu gonadotropin, powinny być poinformowane o ryzyku ciąży mnogiej i zespołu hiperstymulacji jajników przed rozpoczęciem leczenia. Ocena wielkości pęcherzyków jajnikowych i ich liczby w badaniu USG powinna stanowić integralną część terapii gonadotropinami, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia ciąż wielopłodowych i zespołu hiperstymulacji jajników.

Stymulacja owulacji przed IVF: w celu uniknięcia przedwczesnego wyrzutu hormonu luteinizującego podczas cykli IVF stymulowanych gonadotropinami należy zastosować leki z grupy agonistów lub antagonistów GnRH zgodnie z protokołami stymulacji. Leczenie agonistami GnRH należy zaproponować wyłącznie pacjentkom z niskim ryzykiem

wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS). Leki z grupy agonistów GnRH należy dawkować wg długiego protokołu stymulacji. Do stymulacji owulacji przed IVF należy zastosować gonadotropiny moczopochodne lub rekombinowane. Dawkę początkową FSH należy dobrać indywidualnie do pacjentki uwzględniając jej wiek, BMI, obecność policystycznych jajników, rezerwę jajnikową. Maksymalna dawka FSH nie powinna przekraczać 450 j.m./d. Podczas stymulacji jajników, do oceny skuteczności i bezpieczeństwa procedury, zalecane są badania USG (z pomiarem stężenia estradiolu lub bez).

2.7.1.4 Wytyczne Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, 2008)¹⁷

Interwencjami stosowanymi w indukcji owulacji, dla których na podstawie wystarczających dowodów wykazana została skuteczność w uzyskiwaniu większego odsetka ciąż i żywych urodzeń są: podawanie cytrynianu klomifenu jako terapii pierwszego rzutu u kobiet z PCOS; podawanie metforminy w skojarzeniu z cytrynianem klomifenu, u kobiet które nie uzyskały odpowiedzi na monoterapię klomifenem. Brak wystarczających dowodów na temat innych interwencji stosowanych do stymulacji owulacji.

2.8 Rokowanie

Odsetek niepłodnych par zwiększa się od kilkadziesiątu lat, będąc najprawdopodobniej konsekwencją zmian współczesnego świata. Niepłodność jest szczególną chorobą, ponieważ dotyka młode osoby w okresie ich największej aktywności, wywiera silnie negatywny wpływ na funkcjonowanie rodziny, stan emocjonalny pary, jej funkcjonowanie społeczne i zawodowe.⁵

Wiek kobiety jest podstawowym czynnikiem ograniczającym potencjał rozrodczy. Najwyższa płodność kobiet przypada pomiędzy 20. a 25. rokiem życia, po czym powoli maleje. Po ukończeniu 35. roku życia płodność ulega gwałtownemu obniżeniu, zaś w wieku 45 lat prawdopodobieństwo urodzenia dziecka wynosi ok. 5% na cykl.¹⁸

Z badań wynika, że u 84% par współżyjących regularnie, bez stosowania metod antykoncepcyjnych, współżycie doprowadzi do poczęcia dziecka w ciągu jednego roku; u dalszych 8% par do poczęcia dojdzie w ciągu drugiego roku starań.⁵ Po upływie 2 lat regularnego współżycia 93% kobiet w wieku 18-32 lat zachodzi w ciążę.¹⁹

Oprócz wieku kobiety na płodność mają również wpływ inne czynniki m.in.: wzrost zachorowalności na choroby przenoszone drogą płciową głównie w krajach rozwijających się, częsta zmiana partnerów seksualnych, wczesna inicjacja seksualna młodzieży, narażenie na duży stres w życiu codziennym.²⁰

Leczeniem niepłodności z wykorzystaniem metod rozrodu wspomaganego medycznie zajmuje się obecnie w Polsce ok. 47 podmiotów leczniczych, z czego około 30 prowadzi leczenie metodami zapłodnienia pozaustrojowego. Wysoki koszt przedmiotowych zabiegów czyni jednak świadczenia te niedostępnymi dla większości potrzebujących par.⁵

Zgodnie z programem „Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” którego realizację rozpoczęto od 1 lipca 2013, przy zakładanej skuteczności programu ok. 30% porodów w przeliczeniu na transfer zarodków, po 3 cyklach leczenia około 1 000 par nie doczeka się potomstwa. Niemniej istnieją dane wskazujące na to, że część z nich zostanie rodzicami w drodze adopcji bądź na skutek spontanicznej ciąży.²¹

3 Interwencja – koryfolitropina alfa

Opis koryfolitropiny alfa oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Elonva[®].²²

Nazwa międzynarodowa	corifollitropinum alfa
Nazwa handlowa	Elonva [®]
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny G03GA09
Postać	Roztwór do wstrzykiwań
Dawka	100 µg jednorazowo u kobiet o masie ciała ≤ 60 kg 150 µg jednorazowo u kobiet o masie ciała > 60 kg
Data dopuszczenia do obrotu	25 stycznia 2010
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania

Koryfolitropina alfa została opracowana jako długotrwały stymulant pęcherzyka jajnikowego o takim samym profilu farmakodynamicznym jak (rec)FSH, ale o wyraźnie dłuższym czasie trwania aktywności FSH. Dzięki zdolności do inicjowania i podtrzymywania wzrostu wielu pęcherzyków jajnikowych przez cały tydzień pojedyncze wstrzyknięcie podskórne zalecanej dawki preparatu Elonva może zastąpić pierwsze siedem wstrzyknięć jakiegokolwiek preparatu (rec)FSH podawanego codziennie w cyklu leczenia kontrolowanej stymulacji jajników. Długi czas trwania aktywności FSH osiągnięto poprzez dodanie peptydu karboksy-końcowego podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) do łańcucha β ludzkiego FSH. Koryfolitropina alfa nie wykazuje żadnej wewnętrznej aktywności LH/hCG.

3.1.1 Wskazania

Koryfolitropina alfa (Elonva[®]) jest wskazana w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet (ang. *Controlled Ovarian Stimulation* – COS) w skojarzeniu z antagonistą GnRH w celu pobudzenia rozwoju pęcherzyków jajnikowych u kobiet biorących udział w programach Techniki Wspomaganego Rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technology* – ART).

3.1.2 Dawkowanie

U kobiet o masie ciała ≤ 60 kilogramów należy podać pojedynczą dawkę 100 mikrogramów.

U kobiet o masie ciała > 60 kilogramów należy podać pojedynczą dawkę 150 mikrogramów.

Dzień 1. stymulacji

Preparat Elonva należy podawać w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego, najlepiej w ścianę brzucha, we wczesnej fazie folikularnej cyklu miesięczkowego.

Zalecane dawki preparatu Elonva określono wyłącznie dla schematu leczenia z antagonistą GnRH

Dzień 5. lub 6. stymulacji

Leczenie antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny przysadkowe najlepiej rozpocząć w 5. lub 6. dniu stymulacji w zależności od odpowiedzi jajników, np. liczby i rozmiaru pęcherzyków jajnikowych i (lub) ilości krążącego estradiolu. Antagonistę GnRH stosuje się w celu zapobiegnięcia przedwczesnemu uwalnianiu hormonu luteinizującego (LH).

Stymulacja dzień 8.

Siedem dni po podaniu koryfolitropiny alfa, leczenie można kontynuować, podając codziennie wstrzyknięcia (rekombinowanego) hormonu folikulotropowego ((rec)FSH), aż do osiągnięcia kryteriów zainicjowania ostatecznej fazy dojrzewania komórek jajowych (3 pęcherzyki ≥ 17 mm). Dawka dobową (rec)FSH może zależeć od odpowiedzi jajników. U pacjentek z prawidłową odpowiedzią na leczenie zalecana dawka dobową wynosi 150 IU (rec)FSH. W zależności od odpowiedzi jajników można ominąć dawkę (rec)FSH przypadającą w dniu podania ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Zgodnie z ogólną zasadą przyjmuje się, że pęcherzyki osiągają odpowiedni etap rozwoju zazwyczaj około dziewiątego dnia leczenia (przedział czasowy wynosi od 6 do 18 dni).

3.1.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania koryfolitropiny alfa są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- nowotwory jajników, piersi, macicy, przysadki lub podwzgórza.
- nieprawidłowe (inne niż menstruacyjne) krwawienie z pochwy bez znanej/rozpoznanej przyczyny,
- pierwotna niewydolność jajników,
- torbiele lub powiększenie jajników,
- przebyty zespół hiperstymulacji jajników (OHSS) w wywiadzie,

- jeśli w poprzednim cyklu kontrolowanej stymulacji jajników doszło do wytworzenia więcej niż 30 pęcherzyków o średnicy ≥ 11 mm w badaniu USG,
- liczba pęcherzyków antralnych > 20 ,
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające zajście w ciążę,
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające zajście w ciążę.

3.1.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania

1. Dane dotyczące leczenia preparatem Elonva w skojarzeniu z agonistą GnRH są ograniczone. Wyniki niewielkiego, niekontrolowanego badania klinicznego wskazują na silniejszą odpowiedź jajników w porównaniu do skojarzenia z antagonistą GnRH. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Elonva w skojarzeniu z agonistą GnRH.

2. Nie badano stosowania preparatu Elonva u pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS). Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Elonva u tych pacjentek.

3. Wykazano, że odpowiedź jajników była silniejsza po leczeniu preparatem Elonva w porównaniu do codziennego stosowania recFSH. Dlatego kobiety ze znanymi czynnikami ryzyka dla silnej odpowiedzi jajników mogą być szczególnie podatne na występowanie OHSS w trakcie lub po leczeniu preparatem Elonva. U kobiet poddawanych pierwszemu cyklowi stymulacji jajników, u których czynniki ryzyka nie są w pełni znane, zaleca się dokładne kontrolowanie w kierunku potencjalnej hiperstymulacji jajników.

4. Aby zminimalizować ryzyko OHSS, zaleca się wykonywanie badań ultrasonograficznych rozwoju pęcherzyków i/lub oznaczanie stężenia estradiolu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach w trakcie leczenia. W przypadku stosowania techniki wspomaganego rozrodu (ART) istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia OHSS w postaci 18 lub więcej pęcherzyków o średnicy 11 mm lub większej. W przypadku 30 lub więcej pęcherzyków zaleca się wstrzymanie podawania hCG.

W zależności od odpowiedzi jajników można zastosować następujące środki zapobiegające OHSS:

- wstrzymanie dalszej stymulacji gonadotropiną przez okres maksymalnie 3 dni (ang. *coasting*),
- opóźnienie wywołania fazy dojrzewania komórek jajowych za pomocą podawania hCG do czasu stabilizacji lub zmniejszenia stężenia estradiolu,
- podawanie dawek mniejszych niż 10 000 IU hCG w celu wywołania fazy dojrzewania komórek jajowych, np. 5000 IU hCG lub 250 μ g rekombinowanego hCG (dawki równoważnej około 6500 IU),
- zamrażanie wszystkich zarodków w celu ich przeniesienia w przyszłości,
- wstrzymanie podawania hCG i przerwanie cyklu leczenia.

Należy unikać podawania hCG w celu suplementacji fazy lutealnej.

Przestrzeganie zalecanych dawek preparatu Elonva oraz schematów leczenia i dokładne kontrolowanie odpowiedzi jajników jest istotne dla minimalizacji ryzyka OHSS.

3.1.5 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych preparatu Elonva do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: OHSS (5,2%, patrz również punkt 4.4), ból w obrębie miednicy (4,1%) oraz dyskomfort (5,5%), ból głowy (3,2%), nudności (1,7%), zmęczenie (1,4%) i dolegliwości ze strony piersi (w tym tkliwość piersi) (1,2%).

Ponadto opisywano ciążę pozamaciczną, poronienia oraz ciążę mnogie. Powyższe działania niepożądane są związane z programem ART lub ciążą będącą następstwem programu ART.

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze działania niepożądane występujące u kobiet przyjmujących preparat Elonva w badaniach klinicznych według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania.

Tab. 1. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia koryfolitropiną alfa.²²

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból głowy
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Nudności
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Ból brzucha, wymioty, biegunka, zaparcia i wzdęcie brzucha
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	OHSS, ból i dolegliwości w obrębie miednicy, dolegliwości ze strony piersi
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Skręt jajnika
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zmęczenie

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

5 Efekty zdrowotne

We wstępnie odnalezionych badaniach klinicznych koryfolitropiny alfa (Elonva®) stosowanej u kobiet w stymulacji jajczkowania oceniano odpowiedź jajnikową tj. liczbę pobranych oocytów w ciągu jednego cyklu stymulacji jajczkowania, liczbę i wielkość pęcherzyków, czas trwania stymulacji, dawki gonadotropin zastosowanych w cyklu. Ponadto w odnalezionych badaniach klinicznych oceniano liczbę zapłodnionych oocytów, jakość zarodków, odsetek zapłodnionych zarodków i in. We wszystkich zakwalifikowanych badaniach oceniany był co najmniej jeden z punktów końcowych dotyczący ciąży: biochemicznej, klinicznej, żywej, w toku lub porodu żywego dziecka.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.³¹ W niniejszej analizie przedstawione zostaną wyniki skuteczności koryfolitropiny alfa dotyczące:

- porodu żywego dziecka,
- ciąży w toku,
- ciąży żywej,
- ciąży klinicznej,
- ciąży biochemicznej.

Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi jajników na stymulację gonadotropinami (tj. liczba pobranych oocytów w ciągu jednego cyklu stymulacji jajczkowania, liczba i wielkość pęcherzyków itp.) oraz efektów dotyczących zarodków takich jak np. liczba zapłodnionych oocytów, jakość zarodków nie będą uwzględnione, ponieważ nie stanowią one istotnych klinicznie punktów końcowych.³⁴

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie zdarzeń niepożądanych dotyczących zespołu nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

6 Rekomendacje finansowe

Koryfolitropina alfa nie była oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) we wskazaniu rozród wspomagany. W powyższym wskazaniu do dnia 01.09.2013 r. AOTM oceniła wyłącznie goserelinę, która nie otrzymała pozytywnej rekomendacji do stosowania w rozrodzie wspomaganym.^{35,36}

Ponadto AOTM wydała 2 opinie na temat projektów Programów Zdrowotnych dotyczących leczenia niepłodności:

- rok 2013: „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” Ministerstwa Zdrowia,³⁷
- rok 2012 „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014” miasta Częstochowa.³⁸

Opinie AOTM przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Stanowiska i opinie AOTM dotyczące finansowania leków, procedur medycznych oraz programów zdrowotnych w rozrodzie wspomaganym.

Świadczenie/Program	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko/Opinia
Zoladex (goserelina), implant podskórny, we wskazaniu: rozród wspomagany	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 177/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strzyk., we wskazaniu: rozród wspomagany. <u>Uzasadnienie</u> Rada Przejrzystości uważa, że we wskazaniu rozród wspomagany, dostępne są w Polsce tańsze schematy leczenia o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej, akceptowane przez pacjentki jak również o mniejszej liczbie powikłań stymulacji jajczkowania. Zoladex w implancie podskórnym długotrwale blokuje wydzielanie gonadotropin co wymusza stosowanie większych dawek leków w celu osiągnięcia kontrolowanej stymulacji jajczkowania.

Świadczenie/Program	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko/Opinia
Zoladex (goserelina), implant podskórny, we wskazaniu: rozród wspomagany	Rekomendacja nr 111/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zoladex we wskazaniu: rozród wspomagany. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji przychyła się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex (goserelina) we wskazaniu: rozród wspomagany, z uwagi na dostępność w Polsce we wnioskowanym wskazaniu tańszych schematów leczenia, o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej i o mniejszej liczbie powikłań.
Zoladex (goserelina), implant podskórny, we wskazaniu: rozród wspomagany	Rekomendacja nr 111/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zoladex, goserelinum, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strz., kod EAN 5909990082315, we wskazaniu: rozród wspomagany. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Zoladex (...) z uwagi na dostępność w Polsce we wnioskowanym wskazaniu tańszych schematów leczenia, o co najmniej takiej samej skuteczności terapeutycznej i o mniejszej liczbie powikłań (wnioskowany jest tańszy od komparatora podstawowego należącego do grupy agonistów GnRH – tryptoreliny, przy braku różnic istotnych statystycznie w efektywności klinicznej).
program Ministra Zdrowia „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016”	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.	Opinia pozytywna

Świadczenie/Program	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko/Opinia
program miasta Częstochowa „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014”	Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 246/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r	Opinia pozytywna

Przeszukano następujące strony innych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) pod kątem rekomendacji dotyczących finansowania produktu Elonva®:

- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
- NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
- NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
- DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
- DAHTA (*Deutsche Agentur für Health Technology Assessment*).

Koryfolitropina alfa uzyskała pozytywną rekomendację Francuskiej i Australijskiej Agencji HTA (*Haute Autorité de Santé* i *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) do stosowania w stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu (Tab. 5).

Tab. 5. Rekomendacje dotyczące finansowania Elonva® ze środków publicznych.

Agencja HTA/organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
rekomendacje pozytywne		
HAS, Francja ³⁹	wrzesień 2010	Zalecono umieszczenie koryfolitropiny alfa (Elonva®) na liście leków refundowanych ze środków publicznych oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku w ramach wskazań rejestracyjnych. Zalecany poziom redundancji leku -100%.
PBAC, Australia ⁴⁰	lipiec 2011	Po ponownym rozpatrzeniu wniosku, uwzględniającym inną strukturę cenową i obniżenie ceny koryfolitropiny alfa, PBAC rekomenduje finansowanie koryfolitropiny alfa w stymulacji jajczkowania w protokole z antagonistą GnRH w ramach programu IVF/GIFT u kobiet u których liczba pęcherzyków antralnych ≤ 20, o masie ciała ≤ 90 kg.
PBAC, Australia ⁴¹	marzec 2013	Rekomenduje się zniesienie ograniczenia wagowego tj. masa ciała ≤ 90 kg w kryteriach stosowania koryfolitropiny alfa w dawce 150 µg. Dane z badania klinicznego potwierdziły, że nie ma istotnej różnicy w częstości występowania OHSS u pacjentek o większej masie stosujących koryfolitropinę alfa.
rekomendacje odrzucone		
PBAC, Australia ⁴²	listopad 2010	Wniosek o refundację koryfolitropiny alfa w ramach programów leczenia niepłodności IVF/GIFT został odrzucony z uwagi na niepewność co do stwierdzenia o nie gorszej efektywności i bezpieczeństwa leku w porównaniu do folitropiny beta oraz niepewności co do analizy minimalizacji kosztów.

7 Obecny stan finansowania

W chwili obecnej (stan na 26.08. 2013) jedynymi lekami refundowanymi w Polsce we wskazaniu leczenie niepłodności jest (Tab. 6):⁴³

- ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG - Pregnyl®),
- progesteron (Luteina®).

Żadna z interwencji dotąd refundowanych nie jest stosowana bezpośrednio do stymulacji jajczkowania u kobiet i nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Ludzka gonadotropina kosmówkowa stosowana jest u kobiet w: indukcji owulacji w niepłodności, monitorowaniu hiperstymulacji jajników w celu uzyskania komórek jajowych do zapłodnienia pozaustrojowego i zapobieganiu niewydolności ciała żółtego.⁴⁴ Progesteron stosowany jest do stymulacji mnogiego jajczkowania w celu suplementacji fazy lutealnej.^{4,45}

Tab. 6. Przegląd leków stosowanych w leczeniu niepłodności, refundowanych w Polsce zgodnie z Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2013.⁴³

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Grupa limitowa	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności
gonadotropina kosmówkowa	Pregnyl®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	69.0, Hormony płciowe - gonadotropiny i inne leki stymulujące owulację	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%
progesteron	Luteina®, tabl. dopochwowe, 50 mg Luteina 50®, tabl. podjęzykowe, 50 mg	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
progesteron	Luteina®, tabl. dopochwowe, 50 mg	65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo	Wskazania pozarejestrowane: Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt

Koryfolitropina alfa, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 września 2013 nie jest finansowana ze środków publicznych w żadnym wskazaniu.⁴³

Leczenie niepłodności w Polsce finansowane jest w ramach programu Ministra Zdrowia – „Leczenie niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013 – 2016”.¹¹ Celem programu jest zapewnienie równego dostępu i możliwości korzystania z proce-

dury zapłodnienia pozaustrojowego parom, u których stwierdzono niepłodność kobiety lub mężczyzny i wyczerpały się inne możliwości jej leczenia albo nie istnieją inne metody jej leczenia. Celem pośrednim programu jest obniżenie liczby par bezdzietnych, zapewnienie najlepszego standardu leczenia niepłodności oraz poprawa trendów demograficznych.¹¹

Warunkiem przystąpienia do programu jest rozpoznanie bezwzględnej przyczyny niepłodności przez lekarza lub udokumentowane nieskuteczne leczenie w czasie nie krótszym niż 12 miesięcy. Kobieta w dniu zgłoszenia do programu nie może mieć ukończonego 40 roku życia.⁴⁶ Szczegółowe kryteria i włączenia i wyłączenia par przedstawiono w aneksie 9.1. Program przewiduje finansowanie części klinicznej obejmującej badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe, gwarantujące optymalne i bezpieczne przeprowadzenie kontrolowanej indukcji jajczkowania a także biotechnologiczną część procedury takie jak: pobranie komórek jajowych, zapłodnienie pozaustrojowe, hodowla zarodków, transfer zarodków do macicy i przechowywanie zarodków. Leki przeznaczone do stymulacji nie będą refundowane w ramach Programu. Szacunkowo finansowane będzie ok. 70% całkowitego kosztu procedury. Program przewiduje dofinansowanie do trzech cykli leczenia, przy czym koszt pojedynczego cyklu został określony na maksymalną kwotę 7 510 zł. Przewidziano monitorowanie efektów Programu w oparciu o następujące wskaźniki:¹¹

- wskaźnik ciąży,
- wskaźnik ciąży wielopłodowych,
- wskaźnik urodzeń,
- odsetek zespołów hiperstymulacyjnych.

Leczenie niepłodności, w tym zachowawcze leczenie farmakologiczne, leczenie chirurgiczne oraz proste techniki rozrodu wspomaganego (inseminacja⁴⁷), finansowane są obecnie ze środków publicznych poza Programem.

Istnieją również doniesienia o programach lokalnych dofinansowania leczenia niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego w miastach: Częstochowa,^{48,49} Szczecin,⁵⁰ Łódź.⁵¹

8 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa koryfolitropiny alfa (Elonva®) w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet celem uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków jajnikowych w technikach wspomaganego rozrodu (ART – ang. *Assisted Reproductive Technology*). [REDACTED]

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych koryfolitropiny alfa we wskazaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego Elonva®.

Tab. 7 przedstawia kontekst kliniczny analizy wg. schematu PICO

Tab. 7. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Pacjenci	<ul style="list-style-type: none"> kobiety poddane stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu (ART)
Interwencja	koryfolitropina alfa (Elonva®) w jednorazowej dawce 100 µg u kobiet o masie ciała ≤ 60 kg lub 150 µg u kobiet o masie ciała > 60 kg w skojarzeniu z antagonistą GnRH
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> [REDACTED]
Miary efektów	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> poród żywego dziecka ciąża w toku ciąża kliniczna ciąża w toku ciąża żywa ciąża biochemiczna ciąża wielopłodowa poronienie <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS) pozostałe punkty końcowe raportowane w badaniach klinicznych

9 ANEKS

9.1 Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w ramach Programu MZ – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016

Z Programu MZ – Leczenie Niepłodności będą mogli skorzystać:

1. pary, u których stwierdzono i potwierdzono dokumentacją medyczną, bezwzględną przyczynę niepłodności lub nieskuteczne zgodne z rekomendacjami i standardami praktyki lekarskiej leczenie niepłodności w okresie 12 miesięcy poprzedzających zgłoszenie do Programu, a kobieta w dniu zgłoszenia (pierwszej wizyty u realizatora) do Programu nie ukończyła 40-tego roku życia. Wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego obejmują:
 - a. czynnik jajowodowy:
 - i. u pacjentek z trwałym uszkodzeniem jajowodów,
 - ii. u pacjentek zdyskwalifikowanych z powodu braku szansy na powodzenie leczenia operacyjnego niepłodności,
 - iii. u pacjentek z upośledzoną funkcją jajowodów przy zachowanej drożności lub po nieskutecznej operacji mikrochirurgicznej,
 - b. czynnik jajnikowy niepłodności: brak ciąży po co najmniej sześciu cyklach farmakologicznej indukcji jajczkowania,
 - c. endometrioza:
 - i. I, II stopień, tak jak w lit. d,
 - ii. III, IV stopień, tak jak w lit. a,
 - d. niepłodność niewyjaśnionego pochodzenia (idiopatyczna):
 - i. u kobiet do ukończenia 35 roku życia, jeżeli trwa dłużej niż 24 miesiące,
 - ii. u kobiet powyżej 35 roku życia, jeżeli trwa dłużej niż 12 miesięcy,
 - e. czynnik męski:
 - i. w przypadku stwierdzenia gęstości plemników poniżej 3 mln/ml nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 12 miesięcy,
 - ii. w przypadku stwierdzenia gęstości plemników 3 - 15 mln/ml nasienia, w przypadku niepłodności trwającej dłużej niż 24 miesiące
2. pacjenci z odroczoną płodnością z powodów onkologicznych oraz zakaźnych (osoby, u których w wyniku leczenia lub z innych powodów może dojść do utraty płodności w przyszłości).

Kryteria wykluczenia stanowią:

1. brak możliwości wystymulowania lub pobrania komórek rozrodczych od jednego z partnerów;
2. potencjalne ryzyko braku prawidłowej odpowiedzi na stymulację jajczkowania: (hormon folikulotropowy - FSH powyżej 15 mU/mL w 2-3 dniu cyklu lub hormonu antymullerowski AMH poniżej 0,5 ng/mL);
3. nieodpowiednia odpowiedź na prawidłowo przeprowadzoną stymulację jajczkowania, czego wyrazem był brak pozyskania komórek jajowych w 2 cyklach stymulacji;
4. nawracające utraty ciąży w tym samym związku;
5. wady macicy bezwzględnie uniemożliwiające donoszenie ciąży;
6. brak macicy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				



[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

9.4 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Informacje o finansowaniu zgodne z Projektem Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia na dzień 01.09.2013
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
• opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
• opis technologii opcjonalnych	Rozdział 3
• przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³
• kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³
• wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
• zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 8 oraz 3.1.6
• zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 8 oraz 3.1.6
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
• porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdział 8
• wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³
• opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³
• opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³
• charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³
• zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³
• informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy

SPIS TABEL

Tab. 1. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia koryfolitropiną alfa.....	25
Tab. 2. Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne koryfolitropiny alfa (Elonva®) w stymulacji jajczkowania w technikach wspomaganego rozrodu.....	27
	
	
Tab. 4. Stanowiska i opinie AOTM dotyczące finansowania leków, procedur medycznych oraz programów zdrowotnych w rozrodzie wspomaganym.....	36
Tab. 5. Rekomendacje dotyczące finansowania Elonva® ze środków publicznych.....	39
Tab. 6. Przegląd leków stosowanych w leczeniu niepłodności, refundowanych w Polsce zgodnie z Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2013.	40
Tab. 7. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	42

PIŚMIENNICTWO

- ¹ World Health Organization. Health topics: Infertility. <http://www.who.int/topics/infertility/en/> [dostęp 03.06.2013]
- ² European Society of Human Reproduction and Embryology. Guidelines & Legal / ART fact sheet. <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061> [dostęp 03.06.2013]
- ³ Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. Źródło: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001356#s1> [dostęp 03.06.2013]
- ⁴ Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Algorytmy diagnostyczno-lecznicze w zastosowaniu do niepłodności pod redakcją prof. dr hab. n. med. Sławomira Wołczyńskiego, dr n. med. Michała Radwana. Źródło: http://rozrodczosc.pl/ptmr/index.php?page=pl_rekomendacje [dostęp 04.06.2013]
- ⁵ Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Program Zdrowotny. Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014. Źródło: <http://www.czestochowa.pl/programy-zdrowotne-2012/program-zdrowotny-in-vitro/> [dostęp 04.06.2013]
- ⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility. Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued: February 2013. NICE clinical guideline 156 Źródło: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62769/62769.pdf> [dostęp 04.06.2013]
- ⁷ Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, Sunde A, Templeton A, Van Steirteghem A, Cohen J, Crosignani PG, Devroey P, Diedrich K, Fauser BC, Fraser L, Glasier A, Liebaers I, Mautone G, Penney G, Tarlatzis B; ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. Hum Reprod Update. 2005 May-Jun;11(3):261-76.
- ⁸ The Committee on Gynecologic Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologist and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2008;90(Suppl 3):S154-5.
- ⁹ Bączkowski T, Kurzawa R. Diagnostyka i leczenie niepłodności w warunkach ambulatoryjnych. Przewodnik Lekarza 2012;1:154-8.
- ¹⁰ The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Aging and infertility in women. Fertility and Sterility. 2006;86(Suppl4):S248-52.
- ¹¹ Minister Zdrowia. Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016. Projekt z dnia 29.10.2012 r. Źródło: http://www.nasz-bocian.pl/webfm_send/62 [dostęp 05.06.2013]
- ¹² Stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące technik wspomaganego rozrodu w leczeniu niepłodności. Źródło: <http://www.libramed.pl/wpg/NumeryArchiwalne/05/03.html> [dostęp 04.06.2013 r.]
- ¹³ Kurzawa R, Kaniewska D, Bączkowski T. Niepłodność jako problem kliniczny i społeczny. Przew Lek 2010; 2: 149-152
- ¹⁴ Zapłodnienie pozaustrojowe i embriotransfer. Novum. Źródło: <http://www.novum.com.pl/pl/pacjent-w-trakcie-leczenia/zapłodnienie-pozauustrojowe-i-embriotransfer/wstep/1/> [dostęp: 11.06.2013]

¹⁵ Kuczyński W, Kurzawa R, Oszukowski P, Pawełczyk L, Poręba R, Radowski S, Szamatowicz M, Wołczyński S. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu 2012. Ginekol Pol. 2012, 83, 149-154.

¹⁶ ESHRE. Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction - An ESHRE position paper. June 2008. [dostęp 12.06.2013]

¹⁷ Agency for Healthcare Research and Quality. Effectiveness of Assisted Reproductive Technology. Evidence Report/Technology Assessment, Number 167. 2008. Źródło: <http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/infertil-evidence-report.pdf> [dostęp: 12.06.2013]

¹⁸ Pawełczyk L, Sokalska A, Serdyńska M. Płodność u kobiet w wieku przedmenopauzalnym. Przegląd Menopauzalny 2003;1:14-18.

¹⁹ Program Polityki Zdrowotnej. Ministerstwo Zdrowia. Leczenie niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2006 - 2008. Projekt z dnia 14.10.2005 r. Źródło: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_21.pdf [dostęp 05.06.2013]

²⁰ Droszól A, Skrzypulec V, Bakon I, Buchacz P. Standard postępowania diagnostycznego w niepłodności. Ann. Acad. Med. Siles. 2006;60(5):433-7.

²¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. o projekcie programu „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” Ministerstwa Zdrowia. Źródło: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Opinie-sam_pr_zdr/2013/OP-001-2013.pdf [dostęp 05.06.2013].

²² Elonva®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Źródło: <http://www.ema.europa.eu> [dostęp: 03.06.2013]

█ [REDACTED]

²⁴ Boostanfar R, Mannaerts B, Pang S, et al. A comparison of live birth rates and cumulative ongoing pregnancy rates between Europe and North America after ovarian stimulation with corifollitropin alfa or recombinant follicle-stimulating hormone. Fertil Steril. 2012 Jun;97(6):1351-8.

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

³⁰ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Źródło: <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp 03.06.2013]

³¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

[Redacted text block]

³⁴ Arce JC, Nyboe Andersen A, Collins J. Resolving methodological and clinical issues in the design of efficacy trials in assisted reproductive technologies: a mini-review. Hum Reprod. 2005 Jul;20(7):1757-71.

³⁵ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 177/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Zoladex (goserelina), implant podskórny, we wskazaniu rozród wspomagany. Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-142-2013/142-2013-srp> [dostęp: 21.09.2013]

³⁶ Rekomendacja nr 111/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zoladex®, goserelinium, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strz., we wskazaniu: rozród wspomagany. Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-142-2013/142-2013-rek> [dostęp: 21.09.2013]

³⁷ Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. o projekcie programu „Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016” Ministerstwa Zdrowia. Źródło <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp: 26.08.2013]

³⁸ Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 246/2012 z dnia 3 grudnia 2012 r. o projekcie programu zdrowotnego „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014” miasta Częstochowa. Źródło <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp: 26.08.2013]

³⁹ Haute Autorité de Santé (HAS, Francja). Elonva®. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. Źródło <http://www.has-sante.fr> [dostęp: 09.08.2013]

⁴⁰ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Corifollitropin alfa, solution for injection, 100 micrograms in 0.5 mL, 150 micrograms in 0.5 mL, pre-filled syringe, Elonva®. Public Summary Document. July 2011. Źródło: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-corifollitropic-july11> [dostęp: 09.08.2013]

⁴¹ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Corifollitropin alfa, solution for injection, 100 micrograms in 0.5 mL, 150 micrograms in 0.5 mL, pre-filled syringe, Elonva®. Public Summary Document. March 2013. Źródło: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/corifollitropin> [dostęp: 09.08.2013]

⁴² Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Corifollitropin alfa, solution for injection, 100 micrograms in 0.5 mL, 150 micrograms in 0.5 mL, pre-filled syringe, Elonva®. Public Summary Document. November 2010. Źródło: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-corifollitropin-alfa-nov10> [dostęp: 09.08.2013]

⁴³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. źródło: <http://www.mz.gov.pl/> [dostęp: 28.08.2013]

- 44 Pregnyl®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Źródło: <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3615,pregnyl.html> [dostęp: 26.08.2013]
- 45 Luteina®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Źródło: <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/3345,luteina.html> [dostęp: 26.08.2013]
- 46 Ministerstwo Zdrowia. IN VITRO źródło: <http://www.invitro.gov.pl/> dostęp: [26.08.2013]
- 47 Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164> [dostęp: 26.08.2013]
- 48 Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu. Program Zdrowotny. Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego dla mieszkańców miasta Częstochowy w latach 2012-2014. Źródło: <http://www.czestochowa.pl/programy-zdrowotne-2012/program-zdrowotny-in-vitro/> [dostęp 27.08.2013].
- 49 Częstochowa: In vitro - rusza druga edycja tego programu zdrowotnego. Źródło: <http://czestochowa.naszemiasto.pl/artukul/1781190,czestochowa-in-vitro-rusza-druga-edycja-tego-programu,id,t.html> [dostęp 27.08.2013].
- 50 Szczecin: zmiany w budżecie, są pieniądze na dofinansowanie in vitro. Źródło: <http://www.rynekzdrowia.pl/Polityka-zdrowotna/Szczecin-zmiany-w-budzecie-sa-pieniadze-na-dofinansowanie-in-vitro,128958,14.html> [dostęp 27.08.2013].
- 51 Łódź dofinansuje in vitro? Źródło: <http://www.dzienniklodzki.pl/artukul/780700,lo dz-dofinansuje-in-vitro,id,t.html?cookie=1> [dostęp 27.08.2013].
- 52 Niepublikowane, robocze dane za rok 2011 dotyczące liczby procedur IVF/ICSI przeprowadzonych w Polsce, otrzymane od grupy ekspertów biorących udział w opracowywaniu danych w ramach programu EIM, przedstawiciela drogą elektroniczną w dniu 27 sierpnia 2013 roku.

